

C. LAURINO<sup>1</sup>, B. PALMIERI<sup>1</sup>,  
G. FISTETTO<sup>1,2</sup>, A. ESPOSITO<sup>1,2</sup>

## Nutraceutica: moderata dislipidemia e patologia osteoarticolare. Utile un trattamento integrato?

PROGRESS IN NUTRITION  
VOL. 15, QUAD. 2, 2013

### TITOLO

Nutraceutical: moderate dyslipidemia and osteoarticular disease. An useful integrated treatment?

### KEY WORDS

Monacoline, *Monascus purpureus*, Astaxanthin, Omega-3, Vitamin D, total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides, dyslipidemia

### PAROLE CHIAVE

Monacolina, *Monascus purpureus*, Astaxantina, Omega-3, Vitamina D, colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi, dislipidemia

<sup>1</sup>Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa, 41124, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Italia.

<sup>2</sup>Poliambulatorio del Secondo Parere, 41121, Modena, Italia.

Address for correspondence:

Carmen Laurino M.Sc.,  
Dipartimento Chirurgico, Medico,  
Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con  
Interesse Trapiantologico, Oncologico e di  
Medicina Rigenerativa, Università degli Studi  
di Modena e Reggio Emilia, Italia.  
carmen.laurino@hotmail.it. +39 327 7829070

### Summary

*Purpose:* We evaluated the efficacy of an Omega 3 fatty acids, *Monascus purpureus*, quercetin, astaxanthin and vitamin D3 supplement on blood levels of total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides (TG) on a sample of subjects affected with moderate modifications of lipid metabolism. *Model:* 40 subjects (21 men and 19 women) with moderate dyslipidemia [total cholesterol (202-274 mg/dL), HDL cholesterol (37-53 mg/dL), triglycerides (150-234 mg/dL), LDL cholesterol (132-172 mg/dL) and concomitant symptomatic diseases, mostly in muscle-skeletal diseases, were enrolled at the clinic of the second opinion. They were treated orally with a capsule supplement made with hypolipidemic natural products for 20 days. The measurement of the blood lipid profile was performed at the beginning and at the end of treatment. *Results:* total cholesterol was decreased by 13,2%, LDL cholesterol by 10,4%, and triglycerides by 13,9%, while the values of HDL cholesterol increased by 16,3%. *Conclusions:* the compound has been shown to be effective for the treatment of moderate dyslipidemias.

### Riassunto

*Scopo:* Abbiamo valutato l'effetto di un integratore, a base di acidi grassi Omega 3, *Monascus purpureus*, quercetina, astaxantina e vitamina D3, sui livelli ematici di colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi (TG) su un campione di soggetti affetti da alterazioni del metabolismo lipidico di grado moderato. *Modello:* 40 soggetti (21 uomini e 19 donne) con dislipidemia moderata [colesterolo totale (202-274 mg/dL); colesterolo HDL (37-53 mg/dL); trigliceridi (150-234 mg/dL); colesterolo LDL (132-172 mg/dL)] e patologie sintomatiche concomitanti, soprattutto di carattere muscolo-scheletrico a torpida risoluzione sono stati arruolati presso il Poliambulatorio del Secondo Parere, un centro medico che offre consulto specialistico per confermare o modificare una prima diagnosi o terapia. Ad essi è stato somministrato per via orale un integratore in capsule a base di prodotti naturali ipolipemizzanti per 20 giorni. La misurazione del profilo lipidemico è stata effettuata all'inizio e al termine del trattamento. *Risultati:* il colesterolo totale è risultato diminuito del 13,2%, il colesterolo LDL del 10,4% e i trigliceridi del 13,9%, mentre i valori del colesterolo HDL aumentano del 16,3%. *Conclusioni:* Il composto si è dimostrato essere efficace per il trattamento delle dislipidemie moderate.

## Introduzione

Le Statine, sono farmaci attualmente in uso per il trattamento di patologie legate al metabolismo lipidico, dislipidemie. Il loro meccanismo d'azione viene esplicato mediante l'inibizione della sintesi del colesterolo endogeno, interferendo con l'enzima idrossimetilglutaril-CoA reduttasi (HMG-CoA reduttasi), coinvolto nella conversione della molecola del 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA in acido mevalonico, un precursore del colesterolo. Tra le molecole più utilizzate nella pratica clinica ricordiamo la Lovastatina, la Simvastatina, la Pravastatina, la Fluvastatina e la Rosuvastatina. Tuttavia questi farmaci sono responsabili di diversi effetti collaterali, tra cui mialgia, debolezza muscolare, disturbi gastrointestinali, rabdomiolisi e aumento delle transaminasi, che spesso inducono l'arresto della terapia (1). Una suggestiva alternativa terapeutica, nelle dislipidemie minori, è offerta da integratori alimentari, cosiddetti nutraceutici ad attività normolipemizzante. Tali differenti principi attivi agiscono su diversi target nelle cellule bersaglio e di alcuni di questi esponiamo di seguito alcune peculiari caratteristiche già segnalate in letteratura.

### *Acidi grassi Omega-3*

Gli acidi grassi Omega-3 sono molto abbondanti nei pesci grassi,

come il salmone e il tonno e in alcune alghe. Tra questi molto importanti sono l'acido eicopentasaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), i quali non sono autoprodotto dal nostro organismo e devono essere necessariamente introdotti con l'alimentazione. Hanno proprietà antitrombotiche e antiinfiammatorie e sono indicati nelle situazioni di iperlipidemia, ipertensione e artrite reumatoide. Inoltre l'EPA ha attività anti-ossidante sul colesterolo LDL. Yamakawa et al. (2012) hanno dimostrato come aggiungendo 1800 mg/die di EPA al trattamento a basso dosaggio di statine, si riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari (2), la pressione sistolica brachiale centrale, considerata come un importante fattore predittivo per il rischio cardiovascolare (3); Chena et al. (2012) hanno osservato una riduzione del 29-33% e del 29-50% sul colesterolo totale e sul colesterolo non-HDL rispettivamente con l'utilizzo di supplementi di acidi grassi EPA e DHA mediata da una down-regolazione degli enzimi epatici SREBP-2 e HMG-CoA reduttasi, coinvolti con il metabolismo del colesterolo (4). La regolazione del metabolismo lipidico da parte di questi acidi grassi, inoltre, viene esplicata mediante la regolazione di geni codificanti per trasportatori del colesterolo e di enzimi coinvolti nell'assorbimento dello stesso, tra cui

la proteina intestinale NPC1L1, la proteina colesterolo-aciltransferasi 2 (ACAT2), il trasportatore microsomiale dei triacilgliceroli (MTP), il recettore del colesterolo LDL (LDLR), il recettore epatico alfa X (LXR) e l'idrolasi colesterolo 7 (CYP7A1). Infine Baum (2012) analizzando i diversi effetti di EPA e DHA sulle variazioni dei valori di colesterolo ha osservato che l'EPA riduce il colesterolo LDL (ma meno rispetto al DHA) ed il colesterolo non-HDL (ma meglio rispetto al DHA). Mentre il DHA è più indicato rispetto all'EPA nell'aumentare i valori di colesterolo HDL e nel ridurre la trigliceridemia (5).

### *Monascus purpureus*

Nel 1979 è stato scoperto che un ceppo di lievito (*Monascus purpureus*) presente all'interno del riso rosso, produceva una sostanza naturale in grado di inibire la sintesi del colesterolo (6). Tale sostanza è la Monacolina K, anche nota come mevinolina o lovastatina. Essa agisce su una tappa della biosintesi del colesterolo, inibendo HMG-CoA reduttasi, un enzima coinvolto nella trasformazione dell'HMG-CoA in acido mevalonico, un precursore del colesterolo e mantenendo a valori fisiologici il colesterolo. La Monacolina K è strutturalmente identica alla Lovastatina, la prima statina introdotta nel mercato.

*Quercetina (3,3',4',5,7-pentaidrossi-flavone)*

La Quercetina (3,3',4',5,7-pentaidrossiflavone) è un flavonoide naturale derivato dalle piante, dotato di attività antiossidante, e di protezione da malattie cardiovascolari e ic-tus. In vitro è stato osservato che la Quercetina riduce l'espressione dei recettori CD36 e TLR sui macrofagi riducendo di conseguenza l'accumulo di colesterolo LDL ossidato al loro interno (7). Tuttavia questo effetto è stato osservato solo fino a moderate concentrazioni di colesterolo LDL (30 ng/ml). Aumentando il dosaggio, questo effetto scompare. Inoltre, la Quercetina riduce la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) da parte dei macrofagi stessi, e la produzione di IL-1 ed altre citochine, andando così ad indebolire il meccanismo di stress ossidativo e di infiammazione, che è alla base del processo aterosclerotico. Lo studio di sezioni istologiche di parete aortica nei topi trattati con Quercetina ha rivelato una riduzione delle placche aterosclerotiche e dei depositi lipidici, accompagnate da una minore quantità di infiltrato macrofagico, dimostrando così l'effetto molecolare di questo bioflavonoide sui macrofagi e la sua protezione verso il rischio di sviluppare placche aterosclerotiche e quindi malattie cardiovascolari. Un altro target molecolare della Quercetina sono i proteasoma (8), complessi intracellulari in grado di de-

gradare i peptidi. E' stato osservato in vitro, su cellule ematiche di coniglio che la Quercetina riduce l'attività proteasomiale, che è coinvolta con il processo aterosclerotico. E' stata osservata una riduzione dell'attività del proteasoma Tripsin-like (TL), chimotripsine-like (CTL) e peptidil-glutamyl-hydrolyzing peptide (PGPH), senza agire sui valori di colesterolo. In particolare, la subunità  $\beta 5$  di CTL è considerata essere la più importante del proteasoma e la Quercetina agisce riducendone il suo funzionamento. Inoltre, l'attività anti-aterogena della Quercetina si esplica sull'inibizione dell'Adenilato-ciclasa e sull'inibizione dell'ossidazione lipidica. Tutti questi meccanismi insieme implicano la partecipazione della Quercetina nel controllo dei processi apoptotici ed infiammatori che sono alla base del processo aterosclerotico. L'attività antiossidante della Quercetina si esplica inoltre nella riduzione della sintesi di Endotelina 1 e nell'espressione delle selectine e durante i meccanismi di adesione cellulare che ne conseguono. Si verifica l'inibizione delle MAPK e quindi una protezione nei confronti dell'ipertrofia a carico delle cellule muscolari nella parete dei vasi sanguigni. Questi effetti sono stati poi confermati in vivo, su sezioni istologiche di parete aortica dove è stata osservata un'assenza considerevole di alterazioni a livello della tonaca intima e media, assenza

di desquamazione cellulare, assenza di infiltrato lipidico e di placche aterosclerotiche che invece ha mostrato avere tutte queste alterazioni istologiche.

*Vitamina D3 (25-idrossicolecalciferolo [25(OH)D])*

Anche la Vitamina D3 (25-idrossicolecalciferolo [25(OH)D]) è un importante fattore di protezione dal rischio cardiovascolare. Sebbene esista un aperto dibattito riguardo il fabbisogno giornaliero di Vitamina D, molte organizzazioni professionali consigliano di raggiungere un dosaggio di  $25(\text{OH})\text{D} \geq 75$  nmol/L al giorno (30ng/mL). Essa è una vitamina liposolubile, importante nella regolazione dell'omeostasi del Calcio, nel corretto funzionamento di molti tessuti, tra cui il tessuto muscolare cardiaco, perciò in alcune condizioni di insufficienza [ $25(\text{OH})\text{D} < 50$  nmol/L] deve essere introdotta sotto forma di integratore. La sua azione protettiva viene esplicita mediante l'interazione con diversi meccanismi che influenzano la funzione cardio-vascolare, tra cui la regolazione del sistema renina-angiotensina, la funzionalità dell'endotelio capillare, la resistenza all'insulina e l'infiammazione sistemica.

*Astaxantina (3,3'-diidrossi- $\beta$ -carotene-4,4'-dione)*

Infine l'Astaxantina (3,3'-diidrossi- $\beta$ -carotene-4,4'-dione) appar-

tenente alla famiglia dei carotenoidi, è un pigmento naturale contenuto in molte piante, alghe e microrganismi. E' dotata di proprietà antiossidanti, perciò è un importante fattore di protezione contro il cancro, malattie cardiovascolari e cataratte, a differenza di altri carotenoidi i quali si sono dimostrati essere fattori pro-ossidanti (licopene,  $\beta$ -carotene, zeaxantina e luteina i quali hanno dimostrato aumentare la percentuale di formazione degli idroperossidi (LOOH) che si formano per reazione tra ossigeno e lipidi. In particolare McNulty et al. (2007) hanno osservato un aumento del 119% con il lycopene, dell'87% con il  $\beta$ -carotene, del 21% con la zeaxantina e del 18% con la luteina)(9). L'Astaxantina, invece, riduce la formazione di LOOH del 41%.

Il nostro studio è stato condotto per indagare l'azione sinergica in un'unica formulazione commerciale, la quale include i principi attivi anzi espressi nei loro meccanismi di azione: acidi grassi Omega-3 (EPA e DHA), Monacolina K, Quercetina, Astaxantina e Vitamina D3 sono stati esaminati i valori di colesterolo totale, HDL, LDL e TG in un campione di soggetti affetti da dislipidemia moderata presso il Poliambulatorio del Secondo Parere di Modena.

## Soggetti e metodi

### *Soggetti*

Tutti i soggetti partecipanti allo studio hanno letto ed accettato un consenso informato prima di iniziare le indagini. I soggetti selezionati sono pazienti che si sono rivolti al Poliambulatorio del Secondo Parere di Modena (MO), Italia, per differenti sintomi invalidanti concernenti problemi muscolo-scheletrici, a torpida risoluzione che venivano sottoposti a cure fisiatriche manipolative. Al momento della prima visita, anche allo scopo di valutare eventuali carenze o squilibri ematochimici predisponenti alla cronicizzazione dei sintomi invalidanti venivano effettuati esami di routine, riscontrando, limitatamente alla popolazione arruolata poi per il nostro studio, come unica stigma, una situazione di dislipidemia moderata. Il campione è così composto: 21 uomini (52,5%) e 19 donne (47,5%) con età compresa tra 36 e 87 anni, ed età media di 57 anni.

### *Metodi*

A tale coorte è stata poi ripetuta una valutazione fotometrica mirata dei valori di colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e TG confermando una sovrapposta dislipidemia, sintomatica di grado medio.

Tutti i pazienti ammessi allo studio avevano interrotto l'uso di

qualsiasi farmaco antiinfiammatorio o cardiovascolare o altro almeno 3 settimane prima dell'inizio dello studio ed erano invitati a seguire una alimentazione bilanciata (15% proteine; 55% carboidrati; 30% lipidi) di 2000 calorie per tutta la durata dello studio.

Una confezione del composto in esame comprendente 20 capsule gastroprotette è stata quindi consegnata a ciascuno per un trattamento programmato di 20 giorni, in monodose giornaliera assunta dopo colazione. A fine trattamento i pazienti sono stati rivalutati presso il nostro centro con una seconda misurazione dei parametri lipidici e una valutazione clinica globale.

### *Analisi statistica*

Il software utilizzato per l'analisi statistica dei dati è stato Microsoft Excel 2010, compreso nel pacchetto Office 2010. E' stata calcolata la variazione di colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e TG prendendo come riferimento i valori di ciascun parametro prima e dopo il trattamento.

## Risultati

### *Caratteristiche del campione*

Analizzando le caratteristiche della nostra coorte partecipante allo studio è emerso che il 75,5% dei pazienti (29 casi) era contemporaneamente affetta da sintomi musco-

lo scheletrici (riferibili a lombosciatalgia e dolore lombare, cervicocartrosi in fase di riacutizzazione, coxalgia, dorsalgia, cervicobrachialgia, coccigodinia, tunnel carpale, esiti di spondilite tubercolare e di colpo di frusta) a decorso cronicizzante con labili miglioramenti da pregressi trattamenti farmacologici con fans. La restante parte del campione (27,5%) ha invece riportato disfunzioni metaboliche o altre patologie. Tra questi il 10% è risultato affetto da obesità (4 soggetti), il 7,5% di diabete 2 (3 soggetti), il 5% di ipertensione (2 soggetti), il 2,5% di Morbo di Chron (1 soggetto) ed il restante 2,5% di ipercolesterolemia (1 soggetto) (Figura 1). I valori di colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL e TG rilevati prima e dopo il trattamento con il composto sono riportati in Tabella 1, mentre in Tabella 2 sono sintetizzati nei valori minimi e massimi.

#### *Colesterolo totale*

La valutazione della colesterolemia totale prima e dopo il trattamento con formulazione galenica ha mostrato una riduzione del 13,2% dei livelli di colesterolo totale dopo il trattamento. Nel grafico mostrato in Figura 2 sono riportate le singole % di riduzione del colesterolo per tutti i pazienti. Osserviamo che il paziente n.39 ha avuto una riduzione del colesterolo altamente sopra la media (49,3%) partendo da un valore di colesterolemia pari a

215 mg/dL arrivando a un valore di 109 mg/dL.

#### *Colesterolo HDL*

In tutte le casistiche è stato osservato un aumento del 16,3% del colesterolo HDL dopo il trattamento, sebbene questi valori si mantengono su livelli molto più bassi rispetto ai restanti profili lipidici. Il grafico riportato nella Figura 3 mostra le percentuali di aumento del colesterolo HDL per ogni singolo paziente.

#### *Trigliceridi*

Le misurazioni della trigliceridemia prima e dopo il trattamento con il composto hanno riportato una riduzione dei livelli di trigliceridi nel sangue del 13,9% dopo il trattamento. Nel grafico in Figura 4 sono mostrate le percentuali di riduzione della trigliceridemia per ogni singolo paziente appartenente al campione analizzato.

#### *Colesterolo LDL*

Differenti sono le casistiche riguardanti le variazioni del colesterolo LDL. In generale si è osservata una riduzione del 10,4%, sebbene due pazienti (paziente n.5 e paziente n.23) aumentano i livelli di colesterolo LDL dopo il trattamento. Nel grafico riportato in Figura 5 sono mostrate le percentuali di riduzione (e di aumento in direzione negativa) di tutte le casistiche analizzate.

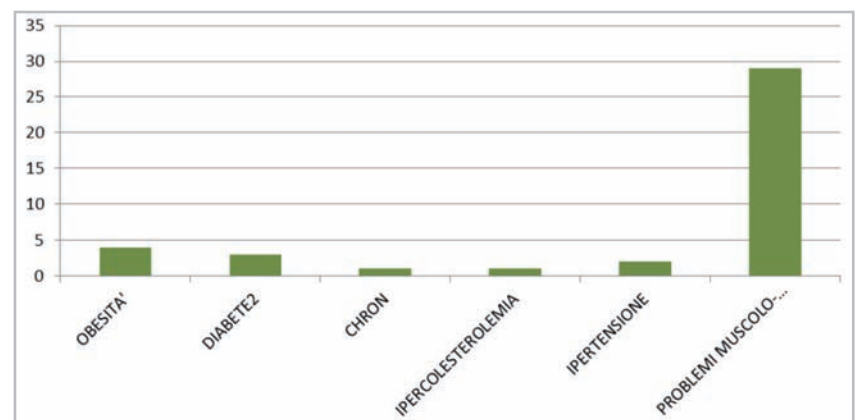
#### *Correlazioni*

Nessuna correlazione tra età e livelli di colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi e colesterolo LDL sia prima che dopo il trattamento è risultata essere significativa ( $p < 0.05$ ).

## **Discussione**

Questo studio aneddótico spontaneo osservazionale ha dimostrato

**Figura 1** - Sintomatologia della coorte di pazienti.



**Tabella 1** - Valori di colesterolo totale, HDL, TG e LDL misurati prima e dopo il trattamento con la formulazione galenica per ogni paziente

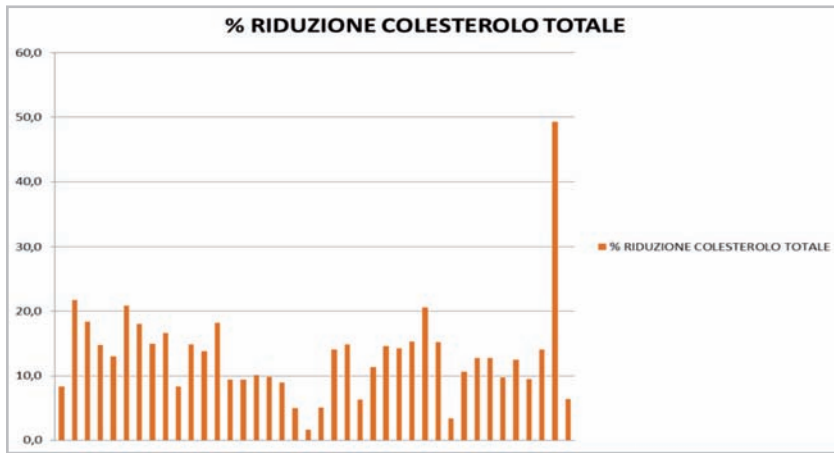
Soggetto	Colesterolo totale		Colesterolo Hdl		Trigliceridi		Colesterolo Ldl	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
PZ1	216	198	42	49	194	162	165	142
PZ2	230	180	38	46	183	140	153	130
PZ3	250	204	45	56	150	134	172	158
PZ4	243	207	38	49	210	174	165	132
PZ5	215	187	44	57	178	145	145	147
PZ6	235	186	45	61	180	152	138	125
PZ7	266	218	41	59	197	158	156	132
PZ8	234	199	42	57	184	146	132	112
PZ9	210	175	45	49	167	154	139	122
PZ10	227	208	51	62	195	174	143	118
PZ11	235	200	40	56	210	164	151	137
PZ12	260	224	47	51	184	145	143	119
PZ13	231	189	44	57	189	153	149	137
PZ14	212	192	37	49	210	168	157	123
PZ15	224	203	40	47	178	172	160	145
PZ16	217	195	44	52	183	164	150	143
PZ17	243	219	40	47	220	180	166	145
PZ18	213	194	45	52	193	176	155	137
PZ19	261	248	43	56	188	145	142	129
PZ20	241	237	39	43	193	164	138	112
PZ21	215	204	46	49	188	154	149	138
PZ22	234	201	43	51	186	179	153	147
PZ23	208	177	41	49	190	170	150	166
PZ24	222	208	52	56	160	135	144	122
PZ25	238	211	45	52	213	167	152	141
PZ26	274	234	46	59	202	177	149	138
PZ27	232	199	39	45	183	164	167	140
PZ28	222	188	40	49	193	172	150	139
PZ29	257	204	45	60	234	186	166	148
PZ30	210	178	44	49	166	135	140	135
PZ31	207	200	41	47	150	139	140	137
PZ32	244	218	53	59	184	166	152	132
PZ33	258	225	49	52	174	159	148	137
PZ34	228	199	41	50	196	179	155	125
PZ35	256	231	44	48	175	166	154	137
PZ36	216	189	41	52	188	174	155	142
PZ37	221	200	44	49	182	172	153	129
PZ38	241	207	45	47	162	141	149	132
PZ39	215	109	48	51	188	163	150	139
PZ40	202	189	43	59	190	165	144	139



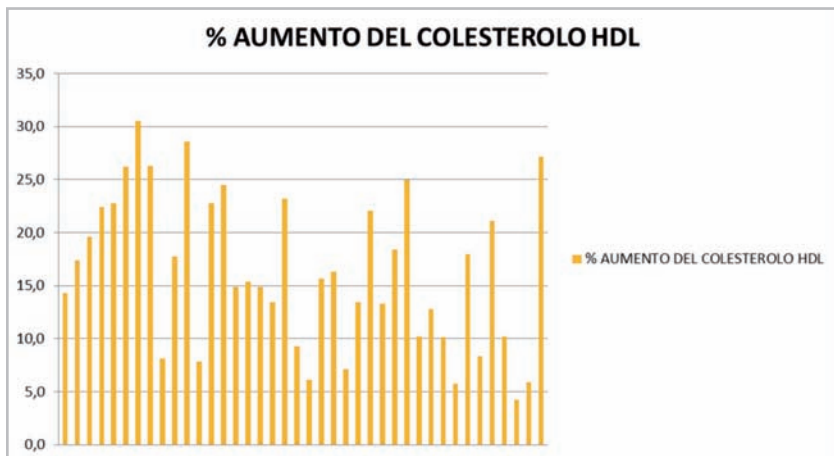
**Tabella 2** - Range di valori di colesterolo totale, HDL, TG e LDL rilevati prima e dopo il trattamento con formulazione galenica.

Fase	Colesterolo Totale	Colesterolo HDL	Trigliceridi	Colesterolo LdL
Pre-tratt	202-274 mg/dL	37-53 mg/dL	150-234 mg/dL	132-172 mg/dL
Post-tratt	109-248 mg/dL	43-62 mg/dL	134-186 mg/dL	112/166 mg/dL

**Figura 2** - Percentuali di riduzione del colesterolo totale dopo il trattamento con formulazione galenica nella coorte di pazienti.



**Figura 3** - Percentuali di aumento del colesterolo HDL dopo il trattamento con formulazione galenica nella corte dei pazienti.



che il composto utilizzato riduce i valori di colesterolo totale, LDL e trigliceridi, mentre aumenta i valori del colesterolo HDL, nei soggetti trattati con altissima tollerabilità, praticamente assenza di side-effects maggiori o minori segnalati

ed un altissima compliance ( assenza di drop out ). E' a questo punto opportuno per completezza culturale della disciplina nutraceutica, menzionare anche altri principi attivi naturali con attività liporegolatoria, non inclusi nella presente

composizione ma dei quali è opportuno un up date conoscitivo ad uso del medico pratico.

#### *Berberina*

La Berberina è un alcaloide estratto da *Berberis aristata* e da altre specie vegetali. Essa agisce sulle sequenze UTR in 3' del mRNA del recettore del colesterolo LDL (LDLR), aumentandone la stabilità poiché attiva una via di trasduzione del segnale mediata dalle chinasi ERK, le quali inibiscono l'espressione di hnRNP1 e KSRP, responsabili della degradazione del mRNA di LDLR (10, 11). Inoltre la Berberina regola la trascrizione del LDLR mediante l'attivazione del suo promotore tramite la via JNK-c jun (11) e tramite le chinasi AMP viene inattivato l'enzima HMGCoA reductasi, coinvolto nella sintesi del colesterolo (11,12). Infine la Berberina regola il fenomeno di insulino-resistenza che spesso si associa in quadri clinici con disfunzioni del metabolismo lipidico, come ad esempio la sindrome metabolica, riducendone l'indice HOMA-IR (13,14,15). Infatti, questo alcaloide migliora il metabolismo glucidico riducendo l'assorbimento di glucosio a livello delle cellule intestinali poiché blocca alcuni enzimi coinvolti, come l'alfa-glucosidasi e la maltasi, attiva le chinasi AMP che riducono la secrezione di insulina dalle

**Figura 4** - Percentuali di riduzione della trigliceridemia dopo il trattamento con formulazione galenica nella coorte di pazienti.



**Figura 5** - Percentuali di riduzione (e di aumento in direzione negativa) del colesterolo LDL dopo il trattamento con formulazione galenica nella coorte dei pazienti.



cellule  $\beta$  del pancreas e attiva la pKC che è coinvolta nella up-regolazione del recettore per l'insulina. In particolare questo effetto è molto più significativo nei

pazienti in sovrappeso rispetto a quelli in normopeso, dove è maggiore la probabilità di avere una situazione più grave di insulino-resistenza.

### *Policosanoli*

I Policosanoli sono importanti antiossidanti, i quali agiscono con un meccanismo simile alle statine e alla Monacolina K, ossia andando ad inibire l'enzima HMG-CoA reduttasi, interferendo con la sintesi del colesterolo. Alcuni studi hanno dimostrato che i Policosanoli sono molto più efficaci rispetto ai fitosteroli nella riduzione del colesterolo (16, 17). Tra questi gli octacosanoli hanno efficacia ipocolesterolemica mediante una down-regolazione dell'enzima HMG-CoA reduttasi.

### *Fitosteroli*

I fitosteroli, molto abbondanti in semi, legumi e cereali, includono steroli e stanoli e se associati ad una dieta mediterranea e all'esercizio fisico possono essere una valida alternativa al trattamento a base di statine nella riduzione del colesterolo LDL. The Adult Treatment Panel III raccomanda 2 g/die di stanoli o steroli per mantenere a livelli fisiologici il colesterolo LDL (18,19), mentre Abumweis et al. (2008) hanno dimostrato che i fitosteroli, in dosi da 1600 a 3000 mg/die sono in grado di ridurre i valori di colesterolo LDL dal 4.1% al 15% (20). Tuttavia Ottestad et al. (2013) recentemente hanno mostrato l'inefficacia di un trattamento a base di 2 g/die di fitosteroli sotto formula di capsule per 3 settimane in soggetti



con moderata ipercolesterolemia (si è osservata una riduzione non significativa del colesterolo LDL del 2.7%) (21). Questo risultato potrebbe essere correlato alla scarsa solubilità dei fitosteroli nelle capsule. Inoltre dalla letteratura è noto che l'assorbimento dei fitosteroli è molto scarso, così che i livelli plasmatici sono circa un decimo rispetto ai livelli iniziali (22), proprio a causa della forte idrofobicità di queste molecole. Il meccanismo molecolare di assorbimento dei fitosteroli non è ancora noto, ma si pensa che sia coinvolto un trasportatore di membrana chiamato Niemann-Pick C1-Like1 (NPC1L1), che svolge il ruolo di principale accettore del colesterolo sulla superficie degli enterociti. Le basse concentrazioni di fitosteroli potrebbero dipendere dalla loro scarsa affinità per l'enzima AcylCoA-colesterolo acyl transferasi-2 (ACAT2), il quale è coinvolto nella trasformazione del colesterolo nei chilomicroni, importanti per il trasporto plasmatico dei lipidi. Quindi i fitosteroli non trasportati nei chilomicroni rimangono negli enterociti e attraverso il circolo portale giungono nel fegato dove giocano un ruolo molto importante nel prevenire la perossidazione lipidica e la formazione di composti citotossici. Inoltre, l'azione dei fitosteroli nella regolazione del colesterolo LDL sembra essere dovuta ad una rego-

lazione di recettori nucleari (Srebp e Ixr) coinvolti nella rimozione del colesterolo biliare e alimentare dalle micelle nel duodeno e nella sintesi di acidi grassi e colesterolo.

#### *Vitamine del gruppo B*

Anche l'acido folico (vitamina B9) e le altre vitamine del gruppo B (B12, B3 e B6) hanno un'attività positiva nel migliorare la funzionalità endoteliale, l'omocisteinemia, il profilo lipidico e l'insulino-resistenza. In particolare, l'omocisteina è un fattore pro-ossidante ed una condizione di iperomocisteinemia viene associata ad un aumento del rischio cardiovascolare e quindi un miglioramento di questa condizione porterebbe ad un miglioramento della funzionalità endoteliale, una riduzione di tale rischio oltre che ad una riduzione dello stress ossidativo. Nello specifico Kurt et al. (2010) hanno dimostrato che dosaggi di 5 mg di Acido Folico e 500 µg di vitamina B12 riducono i valori dell'omocisteina a partire da 11.3±3.8 µmol/L prima del trattamento a 7.3±1.9 µmol/L dopo il trattamento; mentre si è osservata una riduzione dell'indice HOMA-IR da 2.1±1.0 prima del trattamento a 1.6±0.7 dopo il trattamento (23). Wustmann et al. (2010) hanno mostrato una riduzione del 31% sui livelli di omocisteina dopo un trattamento a base di vitamine del gruppo B (è stata assunta una compressa contenente 1 mg di acido fo-

lico, 0.4 mg di vitamina B12 e 10 mg di vitamina B6 per 6 settimane) (24); mentre un trattamento per 8 settimane con 5 mg/die di acido folico ha mostrato una riduzione nei valori di omocisteina da 13.35±5.01 µmol/L a 8.43±2.52 µmol/L; P= 0.001 (25). Il meccanismo con cui le vitamine del gruppo B agiscono sulla regolazione dell'omocisteinemia è molto complesso e non del tutto noto. Inoltre è importante l'aumento delle dosi di acido folico nelle donne in età fertile, quando l'apporto giornaliero dovrebbe crescere del 36% (77 mg/die) (26).

#### *Coenzima Q10 (Ubichinone)*

Un'altra molecola naturale che si ritrova molto spesso nelle formulazioni nutraceutiche è il Coenzima Q10. Si tratta di un lipide solubile (benzochinone) la cui principale attività consiste nel trasporto di elettroni nella catena respiratoria mitocondriale. Per tale ragione esso è impiegato in una pluralità di prodotti nutraceutici a vario titolo ma soprattutto in virtù della sua attività antiossidante che viene esplicata nella prevenzione dell'ossidazione del colesterolo LDL e nella rigenerazione della vitamina E. Riduzioni di Coenzima Q10 nel sangue e nei tessuti sono state associate allo sviluppo di malattie cardiovascolari e a debolezza nella contrattilità cardiaca (viene compromessa la produzione di ATP

nei mitocondri) (27). Tuttavia, l'HMG-CoA reduttasi essendo anche coinvolto nella biosintesi del Coenzima Q10 risente dell'azione inibitrice che le statine esercitano sull'enzima, riducendone i livelli. Recentemente Wang et al. hanno mostrato come un trattamento a base di 150 mg/die per 4 settimane è in grado di aumentare i valori plasmatici del coenzima Q10 da 0.8 µg/ml a 1.8 µg/ml (P= 0.001); mentre le concentrazioni di Coenzima Q10 a livello del tessuto cardiaco aumentano da 87.3 nmol/g a 120.5 nmol/g (P= 0.04). Inoltre è noto che i valori di Coenzima Q10 e Vitamina E sono correlati ai livelli della proteina C reattiva (PCR), un importante marker dell'infiammazione e della disfunzione endoteliale (28). In particolare, aggiungendo i due fattori (vitamina E e Coenzima Q10) si osservano benefici antiaterogenici migliori rispetto all'utilizzo dei singoli fattori in un modello di topo (29), oltre che una maggiore riduzione nelle concentrazioni di PCR, suggerendo il ruolo anti-infiammatorio di questi co-fattori e di protezione verso il rischio cardiovascolare.

#### *Proantocianidine*

Le proantocianidine sono polifenoli provenienti dalla sintesi di bioflavonoidi. Si trovano naturalmente nella frutta, nelle foglie e nei semi di molte piante (30).

Hanno azione protettiva verso le infezioni microbiche, neutralizzano i radicali liberi e lo stress ossidativo, inibiscono la perossidazione lipidica, l'aggregazione piastrinica, migliorano la permeabilità e la fragilità capillare, modulano alcuni sistemi enzimatici come la cicloossigenasi e la lipossigenasi, hanno attività immunostimolante e anticancerogena (31, 32). I semi di uva, in particolare, hanno mostrato possedere questi effetti biologici positivi. Infatti, Thiruchenduran et al. (2011) hanno osservato che la somministrazione di estratto (100 mg/die/kg di peso corporeo per 30 giorni), riduce significativamente i radicali liberi nel tessuto miocardico. Inoltre le proantocianidine riducono gli effetti citotossici causati dai farmaci chemioterapici. Sona et al. (2007) mostrano l'azione di un estratto di semi d'uva (200 mg e 400 mg) sulla riduzione dell'ossidazione del colesterolo LDL e del rischio cardiovascolare (33). Le proantocianidine si accumulano nella parete dei vasi sanguigni, dove catturando l'ossigeno libero, impediscono l'ossidazione del colesterolo LDL (34). Il Resveratrolo è un polifenolo non flavonoide presente in diverse piante e poiché ne è stata comprovata la sua efficacia nel prevenire la perossidazione lipidica, nell'inibire l'assorbimento di colesterolo LDL e l'attività delle lipossigenasi, può essere considera-

to un valido nutraceutico per combattere lo stress ossidativo in condizioni di aterosclerosi e di disfunzioni del metabolismo lipidico.

#### *Polimetossiflavoni*

I polimetossiflavoni sono flavonoidi estratti dalla frutta, in particolare dagli agrumi, il cui meccanismo d'azione viene esplicito nella riduzione dei livelli di colesterolo totale, LDL, VLDLC e trigliceridi, e nell'innalzamento dei livelli di colesterolo HDL. Il meccanismo molecolare con cui viene raggiunto questo effetto è basato sulla inibizione dell'enzima HMG-CoA reduttasi, e sulla riduzione dell'assorbimento di colesterolo nel duodeno riducendo la lunghezza dei villi intestinali e la proliferazione delle cellule di Goblet; inoltre sono in grado di proteggere gli organi dallo stress ossidativo causato dai radicali liberi modulando l'attività di enzimi antiossidanti e i livelli dei perossidi (35).

Abbiamo riassunto in tabella Tabella 3 i prodotti più comunemente usati nella nostra nazione con varie formulazioni variamente mixate selezionando taluni prodotti nutraceutici descritti nelle righe precedenti. Della maggior parte di questi però non esiste una documentazione scientifica che ne dimostri la reale efficacia, la sicurezza e la tollerabilità mediante studi in vivo o in vitro. Di seguito si ha l'impressione

che la maggior parte di tali formulazioni siano proposte su base, reclutando principi attivi eterogenei senza un preciso razionale.

P05 è un nutraceutico di cui è presente una vasta documentazione scientifica attraverso studi clinici che ne hanno dimostrato le proprietà regolatrici del metabolismo lipidico (da 10 a 23). Si tratta di un integratore alimentare costituito da 10 mg di Policosanoli; 200 mg di riso rosso fermentato da *Monascus purpureus* (di cui 3 mg di Monacolina K); 500 mg di Berberina; 0,5 mg di Astaxantina; 2 mg di Coenzima Q10 e 200 mcg di acido folico. Questa formulazione costituisce un aggiornamento del prodotto P04 il quale differisce dal primo per l'assenza della Berberina (14). Gli studi condotti su P04 hanno mostrato una buona efficacia nel trattamento dell'ipercolesterolemia sia in prevenzione primaria (11, 16) che secondaria (36, 37), nel trattamento di dislipidemie moderate (10, 12), di sindrome metabolica (14) e di iperlipidemia (15).

P01 è un altro nutraceutico a base di 10 mg di Policosanoli (di cui 6 mg di octosanolo); 200 mg di riso rosso fermentato da *Monascus purpureus* (di cui 3 mg di Monacolina K); 47,5 mg di Fitosteroli; 5 mg di Extramel® [pari a SOD (70 UI)] da polpa di melone; 10 mg di Olivevex™ (di cui 0,7 mg di polifenoli); 10 mg di semi d'uva da *Vitis vini-*

*fera* (di cui 9,5 mg di proantocianidine) e 200 mcg di acido folico. Questo integratore è stato recentemente sostituito da P02 la cui formulazione si discosta dai restanti nutraceutici (Tabella 3) poiché consiste in 333 mg di riso rosso fermentato da *Monascus purpureus* (di cui 10 mg di Monacolina K) e 10 mg di Coenzima Q10, a differenza degli altri nutraceutici, i quali prevedono tutti 3 mg di Monacolina K. Infatti, il 24 Gennaio 2013 l'EFSA (European Agency on Food Safety) ha concesso il dosaggio da 3mg a 10 mg di Monacolina K nelle combinazioni nutraceutiche, portando così le diverse ditte produttrici ad adeguare i loro prodotti. Non ci sono però studi che dimostrano l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di questo dosaggio, ad eccezione di una recente indagine effettuata dal team del Prof. Cicero (38) sul nuovo prodotto P02. Lo studio dimostra come, tale dosaggio risulta essere vantaggioso nella riduzione della colesterolemia e dei markers di rimodellamento vascolare (proteina C reattiva, MMP-2 e MMP-9) a breve termine, su una popolazione mediterranea con ipercolesterolemia moderata, in assenza di effetti avversi, che invece sono presenti agli stessi dosaggi (10 mg) con le statine.

Non sono invece disponibili studi clinici su altri nutraceutici (P03; P06; P07; P08 e P09).

P03 è un prodotto a base di alcoli alifatici lineari titolati all'80% in Octosanolo; Dif1stat (estratto secco di *Monascus purpureus*) titolato in 1.5% in Monacolina K; tè verde; Vitamine E, B3, B6, B12; foglie (estratto secco) titolato in 40% in polifenoli; acetato titolato al 50% e acido folico.

P06 e P09, invece, sono nutraceutici a base soprattutto di acidi grassi Omega-3. P06 è costituito da 350 mg di EPA; 150 mg di DHA; 100 mg di *Monascus purpureus* di cui 3 mg di Monacolina K; 20 mg di Citrus aurantium L; 5 mg di Sesamum indicum; 1 mg di Piper Nigrum; 27 mg di Vitamina B3; 3 mg di Vitamina B6; 2 mcg di Vitamina B12; 5 mg di Vitamina E; 10 mg di Coenzima Q10; 25 mg di Resveratrolo; 300 mcg di Acido folico e 10 mg di Policosanoli; P09 invece è composto da 420 mg di EPA; 210 mg di DHA e 10 mg di Vitamina E.

Anche P08 è un prodotto a base di acidi grassi Omega-3 (612 mg di EPA e 442 mg di DHA); 10 mg di Vitamina E e 20 mg di Eidrosol con 1,20 mg di idrossitirosolo. Infine P07 è costituito da 40 mg di buccia di mandarino con 25 mg di polimetossiflavoni; 100 mg di *Monascus purpureus* di cui 3 mg di Monacolina K; 100 mg di Ipomoea batatas; 10 mg di Vitamina E; 35 mg di Eidrosol con 3 mg di idrossitirosolo e 5 mg di Coenzima Q10.

Table 3 - Integratori alimentari a base di prodotti naturali attualmente in commercio e relative caratteristiche.

Formulazione Galenica utilizzata nel presente studio	P01	P02	P03	P04	P05	P06	P07	P08	P09
Acidi grassi Omega 3 (EPA + DHA 80 %)	Policosanoli da riso (10 mg) di cui octacosanolo (6 mg)		Alcoli alifatici lineari (tit. 80% in Octacosanolo)	Policosanoli (10 mg)	Policosanoli (10 mg)	Acidi grassi Omega 3: EPA (350 mg), DHA (150 mg)	Mandarino buccia (40 mg) con polimetossiflavoni (25 mg)	Olio di pesce (2102 mg) con Omega-3: EPA (612 mg), DHA (442 mg)	
Monacolina K (3 mg)	Riso rosso fermentato (200 mg) di cui Monacolina K (3mg)	Monascus purpureus (333 mg) di cui Monacolina K (10 mg)	DiffStat (Monascus purpureus estratto secco tit. 1,5% in Monacolina K)	Monacolina K (3 mg)	Riso rosso fermentato (200 mg) di cui Monacolina K (3 mg)	Riso (Oryza sativa) fermentato con Monascus purpureus (100 mg) e Monacolina K (3 mg)	Riso fermentato con Monascus purpureus (100 mg) e Monacolina K (3 mg)		
Quercetina (50 mg)	Fitoosteroli (47,5 mg)	Coenzima Q10 (10 mg)	Tè verde (Camelia sinensis)	Berberina (500 mg)		Citrus aurantium L (20 mg), Sesamum indicium L (5 mg), Piper Nigrum L (1 mg)	Ipomoea batatas (100 mg)		
Astaxantina (2 mg)	Extramel® (5 mg) pari a SOD (70 UI) da polpa di melone	Vitamina E, B3 B6, B12	Astaxantina (0,5 mg)	Astaxantina (0,5 mg)	Vitamina B3 (27 mg, 150% RDA), B6 (3 mg, 150% RDA), B12 (2 mcg 100% RDA), E (5 mg, 50% RDA)	Vitamina E (10 mg, 83% RDA)	Vitamina E (10 mg, 83% RDA)	Vitamina E (10 mg, 83% RDA)	Vitamina E (10 mg, 83% RDA)
Vitamina D3 (0,1 mg)	Olivex™ (10 mg) di cui polifenoli (0,7 mg)	Foglie estratto secco tit. 40% in polifenoli	Coenzima Q10 (2 mg)	Coenzima Q10 (2 mg)	Coenzima Q10 (10 mg)	Eidrosol miscela di olio frutto (35 mg) con idrossitirolo (3 mg)	Eidrosol miscela di olio frutto (20 mg) con idrossitirolo (1,20 mg)		
	Semi d'uva da Vitis vinifera (10 mg) di cui proantocianidine (9,5 mg)	Acetato tit. 50%	Acido folico (200 mcg, 100% RDA)	Acido folico (200 mcg, 100% RDA)	Resveratrolo (polifenolo) (25 mg)	Coenzima Q10 (5 mg)			
	Acido folico 200 mcg (100% RDA)	Acido folico (200 mcg, 100% RDA)	Acido folico (200 mcg, 100% RDA)	Acido folico (200 mcg, 100% RDA)	Acido folico (200 mcg, 100% RDA)				
<b>Gastroprotezione</b>									
20 capsule	30 capsule	30 capsule	30 capsule	30 capsule	30 perle	30 tavolette	60 capsule		
Dislipidemie miste, borderline, sindrome metabolica	Metabolismo dei lipidi, controllo dei processi ossidativi a carico dell'apparato circolatorio	Controllo dei livelli ematici di colesterolo	Controllo del colesterolo	Controllo del colesterolo	Controllo del colesterolo e trigliceridi	Controllo del colesterolo e trigliceridi	Controllo dei trigliceridi e regolatore della funzione cardiovascolare		
1 capsula/die, lontano dai pasti	1 capsula/die, sera, dopo pasto	1 capsula/die, sera	1 capsula/die, sera, dopo pasto	1 capsula/die, sera, dopo pasto	1 perla/die, durante un pasto principale	1 tavoletta/die, sera	2 capsule/die, durante i pasti		

Di questi integratori alimentari non esistono trials clinici che ne dimostrino l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità; tuttavia in letteratura sono disponibili studi che mostrano gli effetti dei singoli principi attivi sulla regolazione del metabolismo lipidico.

L'efficacia dei trattamenti a base di integratori alimentari, anche definiti come nutraceutici, viene dimostrata in numerosi studi, i quali evidenziano la migliore tollerabilità rispetto a trattamenti a base di statine, farmaci responsabili di diversi effetti collaterali caratterizzati da: mialgia, debolezza muscolare, disturbi gastrointestinali, rhabdomiolisi e aumento delle transaminasi, che spesso inducono l'arresto della terapia. Globalmente la opzione dell'uso di tali composti è rivolta alla prevenzione degli effetti collaterali della farmacoterapia con statine a lungo termine. Becker et al. (2008) mostrano come l'associazione tra una corretta alimentazione, un corretto stile di vita e un integratore a base di acidi grassi Omega 3 e monocolina K si dimostra essere efficace nella riduzione del colesterolo LDL ( $-42.4\% \pm 15\%$ ;  $P < .001$ ) e dei trigliceridi ( $-29\%$ ;  $P < 0.05$ ) in modo simile ad un trattamento a base di 40 mg/die di Simvastatina ( $-39.6\% \pm 20\%$ ;  $P < .001$  e  $-9.3\%$ ;  $P < 0.05$  rispettivamente) (39). Shulze et al. (2009) invece confrontano l'effetto di un integratore a base di

L-arginina (3 g) su pazienti con ipertrigliceridemia rispetto alla Simvastatina (20 mg/die) (2009). In questo caso non si ha una riduzione dei trigliceridi nei pazienti trattati con solo L-arginina, mentre si ha una riduzione significativa se l'integratore viene associato alla statina ( $-141 \pm 149$  mg/dL;  $P = .048$ ) rispetto al trattamento con la sola Simvastatina ( $-56 \pm 85$  mg/dL;  $P = .048$ ). Dunque la L-arginina non si è dimostrata essere una valida alternativa al trattamento a base di Statine, sebbene altri studi dimostrano il contrario (40). La migliore tollerabilità dei nutraceutici rispetto alle statine potrebbe essere spiegata dall'assenza di alcuni meccanismi molecolari indotti dalle medesime e responsabili degli effetti collaterali a livello muscolare, come ad esempio mialgia e miastenia; il trattamento a base di statine comporterebbe:

- A) una riduzione nella sintesi di alcuni intermedi della via metabolica dell'acido mevalonico tra cui l'acido fosforico geranil pirofosfato (GPP), ed il terpeno farnesil pirofosfato (FPP), coinvolte nel signalling di molte vie cellulari, coinvolte nel trasporto di proteine verso la membrana, nella regolazione del ciclo cellulare.
- B) modificazioni post-traduzionali di complessi cellulari, a carico, in specie, delle laminine,

proteine importanti per la formazione della lamina nucleare e quindi responsabili dell'integrità del nucleo della cellula.

Le Alterazioni nella sintesi del GPP e del FPP indotte dalle statine sarebbero più marcate a livello delle cellule muscolari scheletriche, dove si assiste ad una apoptosi dei miociti, ad alterazioni della produzione delle laminine con conseguente fragilità nucleare e ad alterazioni di segnalazioni cellulari nel sarcolemma, contribuendo alla comparsa degli effetti collaterali a livello muscolare.

Tali meccanismi sarebbero invece del tutto assenti nel trattamento a base di prodotti nutraceutici, spiegandone quindi la migliore tollerabilità.

Sultan S and Hynes N (2013) hanno indagato l'efficacia delle statine nella prevenzione delle malattie cardiovascolari mostrando scarsi risultati nel raggiungimento di tale obiettivo (41). È stato osservato che ogni 10000 soggetti sani che assumono statine a fine preventivo, sussistono 307 casi di cataratte, 22 casi di danno renale, 74 casi di disfunzioni epatiche, con un aumento del 30% di fatica muscolare e un'incidenza dell'11.3% di rhabdomiolisi ad elevate dosi dei farmaci. Le statine inoltre, costituiscono fattore di rischio per neuropatie infiammatorie. Alcuni studi hanno mostrato che le statine influenzano l'aumento della glicemia postprandiale sia in pa-



zienti diabetici che non, oltre che uno stato di insulino resistenza (42-45); il meccanismo con cui avverrebbe l'insulino resistenza è basato su una riduzione del metabolismo delle cellule adipocitiche (immagazzinamento del glucosio). Sussiste inoltre un rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 in donne in menopausa. Mentre l'assunzione di statine in età avanzata può aumentare del 9% il rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2 (46). Sultan and Hynes presuppongono l'efficacia del trattamento a base di statine se ne viene limitato l'impiego ad un breve periodo, sospendendone la terapia prima della comparsa degli effetti avversi. Vinogradova Y et al. (2011) riportano una correlazione tra trattamento a lungo termine a base di statine e aumento del rischio di sviluppare cancro colon-rettale, cancro della vescica e del polmone, sviluppo di cataratta nella mezza età (aumento di 50% della probabilità) in soggetti che utilizzano statine rispetto a chi non ne fa uso; un aumento del rischio di sviluppare calcificazioni nelle arterie coronariche (le statine riducono la densità delle placche aterosclerotiche ma ne promuovrebbero la densità delle calcificazioni) sussiste anche in soggetti in assenza di disfunzioni coronariche. Inoltre la terapia a base di statine attiverrebbe il gene Atrogen-1, implicato nell'atrofia muscolare e quindi nel danno muscolare (47).

Il prodotto da noi verificato clinicamente è stato optato specificamente sulla base di un suggestivo razionale. Il meccanismo d'azione di questo composto, infatti, è affidato oltre che ai classici prodotti estrattivi vegetali (monacolina, quercetina e astaxantina), anche ad acidi grassi e vitamina D3, focalizzando il punto di attacco delle dislipidemie su una gamma varia di recettori che lo rendono decisamente efficace. In particolare in questa casistica di pazienti con sofferenze articolari di varia origine, l'apporto addizionale di vitamina D3, a supporto del metabolismo osteo-articolare, e la contemporanea presenza di acidi grassi a corta catena sortiscono un effetto antinfiammatorio che nella prospettiva clinica dei pazienti trattati costituiva, in premessa, un utile potenziale beneficio sintomatico. Il nostro studio, tuttavia, essendo un primo step esplorativo di percorso clinico destinato a raggiungere la "evidenza" presenta alcune ovvie limitazioni: tra cui la scarsa consistenza numerica dei soggetti arruolati, la mancanza di un gruppo di controllo trattato con placebo, e un follow-up di medio lungo termine alla sospensione del trattamento. Non esprimeremo pertanto alcun giudizio sulle implicazioni di sinergia terapeutica di questo composto con l'outcome finale dei trattamenti fisiatrici ambulatoriali eseguiti ai pazienti,

limitandoci ad evidenziare la contestuale regolarizzazione del profilo lipemico individuale connessa alla somministrazione del composto. La nostra impressione, che immediatamente traduciamo in ipotesi di lavoro per un ulteriore studio clinico scientifico è che il trattamento normo-lipidizzante con gli specifici principi attivi che lo caratterizzano sia in grado di stabilizzare i benefici delle cure fisiatriche prestate prolungando la durata di remissione dei sintomi. Ci preme comunque precisare, a conclusione che la nostra ricerca ha sortito indiscussa efficacia, ottima tollerabilità e anche in considerazione della mono somministrazione quotidiana una compliance di assunzione molto soddisfacente.

## Conclusioni

Il prodotto da noi testato, a base acidi grassi Omega-3, Monacolina K, Quercetina, Astaxantina e Vitamina D, risulta essere efficace nel trattamento della dislipidemia moderata, ed è quindi raccomandabile in luogo del trattamento a lungo termine con statine. Rimane aperto il problema della coesistenza di moderata dislipidemia riscontrata accidentalmente e frequentemente in pazienti di ambo i sessi ed età media di 57 anni, affetti da patologia infiammatoria-

degenerativa muscolo scheletrica a torpida risoluzione: la nostra preliminare osservazione apre il quesito se la terapia nutraceutica regolatrice di tale forma di dislipidemia borderline, cioè non severa possa esser un fattore coadiuvante nella risoluzione dei sintomi in oggetto:

una ricerca mirata più specifica (su larghe coorti ben differenziate e caratterizzate di pazienti asintomatici) contribuirà a risolvere questo dilemma: al momento confermiamo la assoluta safety e ottima compliance dei soggetti testati nel periodo di utilizzo del prodotto.

## Bibliografia

1. Marazzi G, Cacciotti L, Pelliccia F, Iaia L, Volterrani M, Caminiti G, Sposato B, Massaro R, Grieco F, Rosano G. Long-Term effects of Nutraceuticals (Berberine, Red Yeast Rice, Policosanols) in Elderly Hypercholesterolemic Patients). *Springer Heathcar.* 2011; 28:1105-1113.
2. Yamakawa K, Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Ohba K, Arasaki O, Moritake H, Oshiro Y, Yoshida H, Higa T, Ueda S, Masuzaki H, Sata M. Eicosapentaenoic acid supplementation changes fatty acid composition and corrects endothelial dysfunction in hyperlipidemic patients. *Cardiology Research and Practise.* 2012. 2012; doi:10.1155/2012/754181.
3. Iketani T, Takazawa K, Yamashina A. Effect of eicosapentaenoic acid on central systolic blood pressure. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 2013; 88:191-195.
4. Chena J, Jianga Y, Liangb Y, Tians X, Pengb C, Mab KY, Liuc J, Huangc Y, Chenb Z. DPA n-3, DPA n-6 and DHA improve lipoprotein profiles and aortic function in hamsters fed a high cholesterol diet. *Atherosclerosis.* 2012; 221: 397- 404.
5. Baum SJ. EPA and DHA: distinct yet essential n-3 fatty acids. *J Clin Lipidol.* 2012; 6: 477-479.
6. Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *J Antibiot (Tokyo)* 1979;32:852-4.
7. Lava-Guzman OJ, Tabares-Guevara JH, Leon-Varela YM, Alvarez RM, Roldan M, Sierra Ja, Londoño-Londoño JA, Ramirez-Pineda JR. Proatherogenic macrophages activities are targeted by the flavonoid quercetin, *American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2012;343:296-306.
8. Pashevin DA, Tumanovska LV, Dosenko VE, Nagibin VS, Guarianova VL, Moibenko AA. Antiatherogenic effect of quercetin is mediated by proteasome inhibition in the aorta and circulating leukocytes. *Pharmacological Reports.* 2011;63:1009-1018.
9. McNulty HP, Byan J, Lockwood SF, Jacob RF, Mason RP. Differential effects of carotenoids on lipid peroxidation due to membrane interactions: X-ray diffraction analysis. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2007;1768:167-174.
10. Cicero AFG, Rovati LC, Setnikar I. Eulipidemic Effects of Berberine Administered Alone or in Combination with Other Natural Cholesterol-lowering agents. A single blind clinical investigation. *Arzneimittel-Forschung.* 2007;26-30.
11. Pisciotta L, Bellocchio A, Bertolini S. Nutraceutical pill containing berberine versus ezetimibe on plasma lipid pattern in hypercholesterolemic subjects and its additive effects in patients with familial hypercholesterolemia on stable cholesterol-lowering treatment. *Lipids in Health and Disease.* 2012; 11:123.
12. Trimarco B, Benvenuti C, Rozza F, Cimmino CS, Giudice R, Crispo S. Clinical evidence of efficacy of red yeast rice and berberine in a large controlled study versus diet. *Mediterr J Nutrition Metab.* 2011; 4:133-139.
13. Marazzi G, Cacciotti L, Pelliccia F, Iaia L, Volterrani M, Caminiti G, Sposato B, Massaro R, Grieco F, Rosano G. Long-Term effects of Nutraceuticals (Berberine, Red Yeast Rice, Policosanols) in Elderly Hypercholesterolemic Patients). *Springer Heathcar.* 2011; 28:1105-1113.
14. Affuso F, Mercurio V, Ruvolo A, Pirozzi C, Micillo F, Carlomagno G, Grieco F, Fazio S. A nutraceutical combination improves insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome. *World J Cardiol.* 2012; 4:77-83.
15. Cicero AFG, De Sandro V, Benedetto D, Cevenini M, Grandi E, Borghi C. Long-term efficacy and tollerability of a multicomponent lipid-lowering nutraceutical in overweight and normal-weight patients. *Nutrafoods.* 2012; 11:55-61.
16. Affuso F, Ruvolo A, Micillo F, Sacca L, Fazio S. Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular diseases.* 2010;20:656-661.
17. Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, Pucino F, Csako G. Metaanalysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus policosanols. *Pharmacotherapy.* 2005; 25:171e83.
18. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
19. Liland NS, Espe M, Rosenlund G, Waagb R, Hjelle JI, Lie Y, Fontanillas

- R, Torstensen BE. High levels of dietary phytosterols affect lipid metabolism and increase liver and plasma TAG in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Br J Nutr*. 2013 Apr 30:1-10.
20. Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;52.
  21. Ottestad I, Ose L, Wennersberg MH, Granlund L, Kirkhus B, Retterst K. Phytosterol capsules and serum cholesterol in hypercholesterolemia: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis*. 2013; 228: 421-425.
  22. Rondanelli M, Monteferrario F, Faliva MA, Perna S, Antonello N. Key points for maximum effectiveness and safety for cholesterol-lowering properties of plant sterols and use in the treatment of metabolic syndrome. *J Sci Food Agric* 2013; 93: 2605-2610.
  23. Kurt R, Yilmaz Y, Ermis F, Besisik SK, Polat N, Elitok A, Oflaz H, Karan MA. Folic Acid and Vitamin B12 Supplementation Improves Coronary Flow Reserve in Elderly Subjects with Vitamin B12 Deficiency. *Archives of Medical Research*. 2010; 41: 369-372.
  24. Wustmann K, Kläy M, Burow A, Shaw SG, Hess OM, Allemann Y. Additive effect of homocysteine- and cholesterol-lowering therapy on endothelium-dependent vasodilation in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:277-86.
  25. Elliat-Adar S, Goldbourt U. Nutritional recommendations for preventing coronary heart disease in women: Evidence concerning whole foods and supplements. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2010; 20: 459-466.
  26. Shidfar F, Homayounfar R, Fereshtehnejad S, Kalani A. Effect of Folate Supplementation on Serum Homocysteine and Plasma Total Antioxidant Capacity in Hypercholesterolemic Adults under Lovastatin Treatment: A Double-blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Archives of Medical Research*. 2009; 40:380-386.
  27. Estornell E, Fato R, Castelluccio C, Cavazzoni M, Castelli GP, Lenaz G. Saturation kinetics of coenzyme Q in NADH and succinate oxidation in beef heart mitochondria. *FEBS Lett* 1992;311:107-109.
  28. Wang XL, Rainwater DL, Mahaney MC, Stocker R. Cosupplementation with vitamin E and coenzyme Q10 reduces circulating markers of inflammation in baboons. *Am J Clin Nutr*;80:649-55.
  29. Thomas SR, Leichtweis SB, Pettersson K, et al. Dietary cosupplementation with vitamin E and coenzyme Q10 inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E gene knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:585-93.
  30. Thiruchenduran M, Vijayan NA, Sawaminathan JK, Devaraj SN. Protective effect of grape seed proanthocyanidins against cholesterol cholic acid diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Cardiovascular Pathology*.2011; 20: 361-368.
  31. Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Das DK, Ray SD, Kuszynski CA, Joshi SS, Pruess HG. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology*. 2000; 148:187-97.
  32. Yousef MI, Saad AA, El-Shennawy LK. Protective effect of grape seed proanthocyanidin extract against oxidative stress induced by cisplatin in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2009;47: 1176-1183.
  33. Sona A, Uchida R, Saito M, Shioya N, Komori Y, Tho Y, Hashizume N. Beneficial effects of grape seed extract on malondialdehyde-modified LDL. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2007; 53:174-182.
  34. Laparra J, Michaud J, Masquelier J. Pharmacokinetic study of flavonoid oligomers. *J Plant Med Phytother*. 1977; 11:133-142.
  35. Green CO, Wheatley AO, McGrowder DA, Dilworth LL, Asemota HN. Citrus peel polymethoxylated flavones extract modulates liver and heart function parameters in diet induced hypercholesterolemic rats. *Food Chem Toxicol*. 2013;51:306-309.
  36. Macchi A, Franzoni I, Buzzetti F, Pedrighi MC, Rosa I, Gaudio GV, Margonato A. Integratore alimentare di Lievito Rosso, Policosanolo, Berberina, Acido Folico ed antiossidanti nei pazienti ipercolesterolemici in prevenzione secondaria. 41° Congresso Nazionale di Cardiologia. Firenze, 19-22 Maggio 2010.
  37. Pelliccia F, Marazzi G, Pasceri V, Arrivi A, Tanzilli G, Mangieri E, Rosano G, Mercurio G, Gaudio C. Randomized Trial of Nutraceuticals in Statin-Intolerant Patients Treated with Percutaneous Coronary Intervention.
  38. Cicero AFG, Derosa G, Parini A, Maffioli P, D'Addato S, Reggi A, Giovannini M, Borghi C. Effect of 10 mg monacolins from red yeast rice on lipid pattern, hs-CRP and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic patients with low added cardiovascular disease risk: a double-blind, randomized, controlled, cross-over, clinical trial. *Nutrition Research* (in press).
  39. Becker DJ, Gordon RY, Morris PB, Yorko J, Gordon YJ, Li M, Iqbal N. Simvastatin vs therapeutic lifestyle changes and supplements: randomized primary prevention trial. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83: 758-764.
  40. Torres N, Torre-Villalvazo I, Tovar AR. Regulation of lipid metabolism by soy protein and its implication in diseases mediated by lipid disorders. *J Nutr Biochem* 2006;17:365-73.
  41. Sultan S, Hynes N. The Ugly Side of Statins. Systemic Appraisal of the Contemporary Un-Known Unknowns. *Open Journal of Endocrine*

- and Metabolic Diseases. 2013; 3: 179-185.
42. R. Sukhija, S. Prayaga, M. Marashdeh, Z. Bursac, P. Kakar, D. Bansal, R. Sachdeva, S. H. Kesan and J. L. Mehta, "Effect of Statins on Fasting Plasma Glucose in Diabetic and Non-diabetic Patients. *Journal of Investigative Medicine*. 2009; 57: pp. 495-499.
43. Jupiter Subanalysis Rosuvastatin for Cardiovascular Prevention: Too Many Uncertainties. *Prescrire International*. 2009; 18: 176.
44. S. Ahmed, C. P. Cannon, S. A. Murohy and E. Braunwald, Acute Coronary Syndromes and Diabetes: Is Intensive Lipid Lowering Beneficial? Results of the PROVE IT- TIMI 22 Trial. *European Heart Journal*. 2006; 27: 2323-2329.
45. S. Huptas, H. C. Geiss, C. Otto and K. G. Parhofer. Effect of Atorvastatin (10 mg/day) on Glucose Metabolism in Patients with the Metabolic Syndrome. *American Journal of Cardiology*. 2006; 98: 66-69.
46. A. L. Culver, I. S. Ockene, R. Balasubramanian, B. C. Olendzki, D. M. Sepavich, J. Wactawski-Wende, J. E. Manson, Y. Qiao, S. Liu, P. A. Merriam, C. Rahilly-Tierny, F. Thomas, J. S. Berger, J. K. Ockene, J. D. Curb and Y. Ma. Statin Use and Risk of Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative. *Archives of Internal Medicine*. 2012; 172: 144-152.
47. Y. Vinogradova, C. Coupland and J. Hippisley-Cox. Exposure to Statins and Risk of Common Cancers: A Series of Nested Case-Control Studies. *BMC Cancer*. 2011; 11: 409.



FINITO DI STAMPARE NEL MESE DI DICEMBRE 2013